

? S PN=DE 2602175

S2 1 PN=DE 2602175

? T 2/3,AB/1

2/3,AB/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

001625731

WPI Acc No: 1976-60159X/*197632*

N-monoacylated 5-fluoro-uracil derivs - with antitumour activity

Patent Assignee: ASAHI KASEI KOGYO KK (ASAHI)

Number of Countries: 004 Number of Patents: 007

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 2602175	A	19760729				197632 B
JP 51086479	A	19760729				197637
JP 51086480	A	19760729				197637
FR 2298332	A	19760924				197648
DE 2602175	B	19780503				197819
US 4088646	A	19780509				197826
JP 85024102	B	19850611				198527

Priority Applications (No Type Date): JP 759470 A 19750122; JP 759469 A 19750122

Abstract (Basic): DE 2602175 A

5-Fluorouracil derivs. of formulae (I) and (II) (where R1 is 6-10C aryl, pref. phenyl R2 is 9-13C alkyl or alkenyl, pref. 15-17C alkyl). have antitumour activity e.g. giving a 60-100% increase in the survival time of mice infected with L1210 cells when administered at doses of 25-50 mg/kg/day.

(51)

Int. Cl. 2:

C07D 239/54

67

(19)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 61 K 31/505

DEUTSCHES



PATENTAMT

(11)

Offenlegungsschrift 26 02 175

(21)

Aktenzeichen:

P 26 02 175.0

(22)

Anmeldetag:

21. 1. 76

(31)

Offenlegungstag:

29. 7. 76

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

22. 1. 75 Japan 9469-75

22. 1. 75 Japan 9470-75

(54)

Bezeichnung:

Neue 5-Fluor-uracilderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung

(71)

Anmelder:

Asahi Kasei Kogyo K.K., Osaka (Japan)

(75)

Vertreter:

Schönwäld, K., Dr.-Ing.; Meyer, Th., Dr.-Ing.; Eishold, K.W., Dr.-Ing.;
 Fues, J.F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Kreisler, A. von, Dipl.-Chem.;
 Keller, J.C., Dipl.-Chem.; Selting, G., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte,
 5000 Köln u. 6232 Bad Soden

(72)

Erfinder:

Ishida, Torao; Nishimura, Daikichi; Sugawara, Toshiaki; Ooka, Tadaaki;
 Fuji, Shizuoka (Japan)

VON KREISLER SCHÖNWALD MEYER EISHOLD
FUES VON KREISLER KELLER SELTING

PATENTANWÄLTE

Dr.-Ing. von Kreisler † 1973

Dr.-Ing. K. Schönwald, Köln

Dr.-Ing. Th. Meyer, Köln

Dr.-Ing. K. W. Eishold, Bad Soden

Dr. J. F. Fues, Köln

Dipl.-Chem. Alek von Kreisler, Köln

Dipl.-Chem. Carola Keller, Köln

Dipl.-Ing. G. Selting, Köln

Fu/Ax

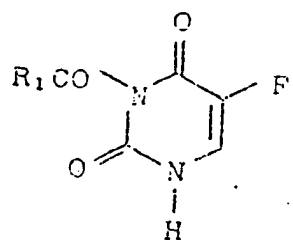
S KÖLN, 20. Januar 1976

DEICHMANNHAUS AM HAUPTBAHNHOF

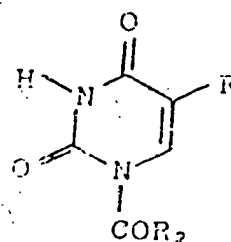
ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA25-1, Dojimahamadori, 1-Chome, Kita-ku, Osaka-shi,O s a k a / J a p a n

Neue 5-Fluor-uracilderivate, ihre Herstellung und
ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft neue 5-Fluor-uracilderivate, die als krebshemmende oder tumorhemmende Mittel wirksam sind. Die 5-Fluor-uracilderivate gemäß der Erfindung haben die Formeln



(I) und



(II)

worin R_1 ein Arylrest mit 6 bis 10 C-Atomen und R_2 ein Alkylrest oder Alkenylrest mit 9 bis 23 C-Atomen ist.

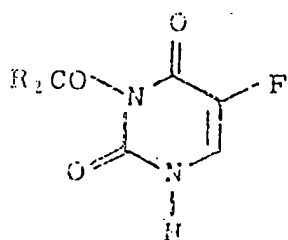
5-Fluor-uracil ist eine Verbindung, die die Bildung von Nucleinsäuren im lebenden Körper durch ihre Wirkung als Antimetabolit hemmt und daher als tumorhemmendes Mittel wertvoll ist. 5-Fluor-uracil wird in Form seiner 1-N-substituierten Derivate, z.B. in Form der 1-N-Tetrahydro-

609831/0978

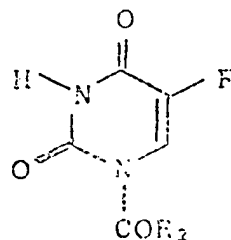
Furanylderivate verwendet. Die Tetrahydrofuranylgruppe am 1-N-Substituenten ist jedoch eine spezifische Gruppe, und ihre Großherstellung ist mit hohen Kosten verbunden. Zu den anderen bisher vorgeschlagenen 1-N-substituierten Derivaten gehören 1-N-Acetyl-5-fluor-uracil (siehe US-PS 3 041 335), 1-N-Benzoyl-5-fluor-uracil (siehe GANN 65 (1974) 463) und 1,3-Di-N-benzoyl-5-fluor-uracil (DT-PS 2 455 423). 1-N-Acetyl-5-fluoruracil ist jedoch äußerst giftig; 1-N-Benzoyl-5-fluor-uracil kann nicht auf reproduzierbarer Basis synthetisiert werden, und 1,3-Di-N-benzoyl-5-fluor-uracil zeigt keine reproduzierbare Wirkung.

Bei eingehenden Untersuchungen der Anmelderin mit dem Ziel, neue Verbindungen zu entwickeln, die technisch ohne die vorstehend genannten Nachteile, die mit üblichen 1-N-substituierten 5-Fluor-uracilen verbunden sind, hergestellt werden können, wurde gefunden, daß Uracil-derivate, die in der physiologischen Wirkung dem 1-N-Tetrahydrofuranyl-5-fluor-uracil überlegen sind und ferner geringe Toxizität aufweisen, hergestellt werden können, wenn ein höherer aliphatischer Acylrest als 1-N-Substituent oder ein aromatischer Acylrest als 3-N-Substituent verwendet wird. Der Erfindung liegt diese Feststellung zu Grunde.

Gegenstand der Erfindung sind demgemäß Verbindungen der Formeln



(I) und



(II)

worin R_1 ein Arylrest mit 6 bis 10 C-Atomen und R_2 ein Alkylrest oder Alkenylrest mit 9 bis 23 C-Atomen ist, mit physiologischer Aktivität, die derjenigen von 1-N-Tetrahydrofuranyl-5-fluor-uracil überlegen ist.

Die Infrarotabsorptionsspektren der Verbindungen gemäß der Erfindung sind in Fig.1 bis Fig.6 dargestellt.

Als "Arylrest mit 6 bis 10 C-Atomen", für den R_1 steht, kommen Phenyl, p-Nitrophenyl, p-Tolyl, p-Methoxyphenyl und p-n-Butylphenyl in Frage. Bevorzugt wird der Phenylrest.

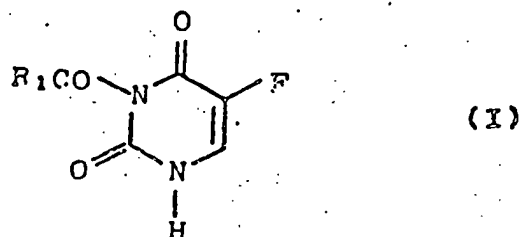
Als "Alkylrest", für den R_2 steht, kommen geradkettige und verzweigte Alkylreste mit 9 bis 23 C-Atomen, z.B. Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl, Eicosanyl, Heneicosanyl, Docosanyl und Tricosanyl in Frage. Bevorzugt werden Pentadecyl, Hexadecyl und Heptadecyl.

Der "Alkenylrest", für den R_2 steht, ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 9 bis 23 C-Atomen, z.B. 7-Nonenyl, 7-Pentadecenyl, 9-Heptadecenyl und 9-Tricosenyl.

Die 5-Fluor-uracilderivate gemäß der Erfindung können durch Umsetzung von 5-Fluor-uracil mit einem aromatischen Carbonsäurehalogenid der Formel

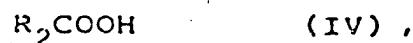


worin R_1 die oben genannte Bedeutung hat und X ein Halogenatom wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod ist, hergestellt werden. Wenn das aromatische Carbonsäurehalogenid in verhältnismäßig geringer Menge, d.h. in einer Menge von weniger als 2 Mol auf Basis des 5-Fluor-uracils verwendet wird, werden 3-N-Acyl-5-fluor-uracile der Formel

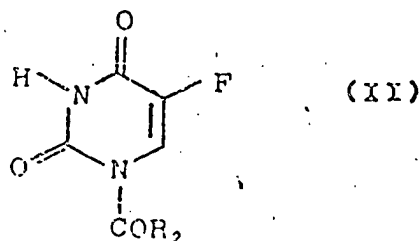


in der R_1 die oben genannte Bedeutung hat, erhalten. Wenn das aromatische Carbonsäurehalogenid in großem Überschuss, d.h. in einer Menge von etwa 3 bis 20 Mol pro Mol 5-Fluor-uracil verwendet wird, wird ein bekanntes 1,3-Di-N-acyl-5-fluor-uracil mit geringer Aktivität erhalten.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung können auch durch Umsetzung von 5-Fluor-uracil mit einem reaktionsfähigen funktionellen Derivat einer organischen Säure der Formel



worin R_2 die oben genannte Bedeutung hat, hergestellt werden. In diesem Fall ist die gebildete Verbindung ein 1-N-Acyl-5-fluor-uracil der allgemeinen Formel



worin R_2 die oben genannte Bedeutung hat.

Als Acylierungsmittel der Formel (III) eignen sich für die Zwecke der Erfindung Chloride und Bromide von aromatischen Carbonsäuren, z.B. Benzoesäure, Toluylsäure, p-Nitrobenzoesäure, Anissäure und p-n-Butylbenzoesäure. Das Acylierungsmittel der Formel (III) wird in einer Menge von etwa 1 bis 2 Mol pro Mol 5-Fluor-uracil verwendet. Die Reaktion zwischen 5-Fluor-uracil und dem aromatischen Carbonsäurehalogenid der Formel (III) wird vor-

teilhaft, jedoch nicht zwingend in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Base durchgeführt. Als Lösungsmittel eignen sich nichtpolare Lösungsmittel, z.B. Dioxan und Benzol. Als Basen werden organische Basen, z.B. Pyridin, Picolin, Toluidin, Triäthylamin und Dimethylanilin, bevorzugt. Vorzugsweise werden diese Basen in einer Menge von etwa 1 bis 20 molaren Äquivalenten, bezogen auf das Acylierungsmittel, und das Lösungsmittel in einer Menge, die etwa dem 1- bis 5-fachen Volumen der verwendeten Base entspricht, verwendet.

Die Reaktion wird zweckmäßig unter einem Druck von 1 bis 5 Atmosphären bei einer Temperatur von etwa 50° bis 150°C für eine Zeit von etwa 0,5 bis 2 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion werden etwaige nicht umgesetzte Reaktionsteilnehmer, die im Reaktionsgemisch verblieben sind, daraus entfernt, worauf das Gemisch, falls erforderlich, durch Waschen mit anschließender Umkristallisation aus einem Lösungsmittel, z.B. Äthanol, Isopropanol, Benzol, Äthylacetat oder Hexan, oder durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule gereinigt werden kann.

Als organische Säuren der Formel (IV), die für die Zwecke der Erfindung verwendet werden können, um einen Substituenten in die 1-N-Stellung von 5-Fluor-uracil einzuführen, eignen sich beispielsweise gesättigte aliphatische Säuren, z.B. Caprinsäure, n-Undecansäure, Laurinsäure, n-Tridecansäure, Myristinsäure, n-Pentadecansäure, Palmitinsäure, Margarinsäure, Stearinsäure, n-Nonadecansäure, Arachidinsäure, n-Heneicosansäure, Behensäure, n-Tricosansäure und Lignocerinsäure, und ungesättigte aliphatische Säuren, z.B. Decensäure, Undecensäure, Dodecensäure, Tetradecensäure, Hexadecensäure, Octadecensäure, Oleinsäure, Petroselinensäure, Linolsäure, Eicosensäure, Elcosadiensäure, Erucasäure und Docosadiensäure. Diese organischen Säuren können in

Form ihrer reaktionsfähigen funktionellen Derivate, z.B. in Form von Säureestern, Säureanhydriden oder Säurehalogeniden, verwendet werden. Vorzugsweise werden die funktionellen Derivate der vorstehend genannten organischen Säuren der Formel (IV) in einer Menge von etwa 1,5 bis 5 molaren Äquivalenten, bezogen auf 5-Fluor-uracil, verwendet.

Wenn die vorstehend genannten organischen Säuren in Form von Säureanhydriden oder Säurehalogeniden als reaktionsfähige funktionelle Derivate verwendet werden, ist es vorteilhaft, jedoch nicht zwingend, die Reaktion in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Base durchzuführen. Als Basen werden beispielsweise organische Basen, z.B. Pyridin, Picolin, Toluidin, Triäthylamin und Dimethylanilin, bevorzugt. Diese Basen werden im allgemeinen in einer Menge von etwa 2 bis 20 molaren Äquivalenten, bezogen auf das verwendete Säureanhydrid oder Säurehalogenid, verwendet. Als Lösungsmittel sind nichtpolare Lösungsmittel, z.B. Dioxan und Benzol, am geeignetsten. Das Lösungsmittel wird zweckmäßig in einer Menge, die etwa dem 1- bis 5-fachen Volumen der vorstehend genannten Basen entspricht, verwendet.

Die Reaktion zwischen 5-Fluor-uracil und dem reaktionsfähigen funktionellen Derivat der Verbindung der Formel (IV) kann im allgemeinen unter einem Druck von 1 bis 5 Atmosphären bei einer Temperatur von etwa 50° bis 150°C für eine Dauer von etwa 0,5 bis 2 Stunden durchgeführt werden. Nach der Entfernung des Lösungsmittels kann das Reaktionsgemisch mit Hexan, Benzol, Aceton oder einem ähnlichen Lösungsmittel gewaschen werden, um, falls erforderlich, den größten Teil der organischen Säure und der nicht umgesetzten Reaktionsteilnehmer zu entfernen, worauf der Rückstand durch Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Benzol, Toluol, Äthylacetat, Diäthyläther und Hexan, gereinigt wird.

009831/0978

Die Struktur der Verbindungen gemäß der Erfindung, wie sie durch die chemischen Formeln (I) und (II) dargestellt werden, kann durch die chemische Verschiebung des kernmagnetischen Resonanzspektrums des Protons in 6-Stellung (H_6) bestimmt werden, d.h. das 5-Fluor-uracil kann entweder an der 1-N-Stellung oder an der 3-N-Stellung acyliert werden. Die chemische Verschiebung von H_6 von 5-Fluor-uracil in Pyridin- d_5 beträgt δ 7,74 ppm, und wenn das 5-Fluor-uracil acyliert wird, wandert das H_6 zum niedrigeren magnetischen Feld. Die chemische Verschiebung von H_6 beim bekannten 1,3-Di-N-benzoyl-5-fluor-uracil, d.h. der Verbindung mit acylierter 1-N-Stellung, liegt in der Nähe von δ 8,75 ppm und diejenige aller Verbindungen der Formel (II) in der Nähe von δ 8,46 bis 8,47 ppm. Dagegen beträgt die chemische Verschiebung von H_6 bei den erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel (I) δ 8,04 ppm. Da angenommen wird, daß die Verschiebung von H_6 zum niedrigeren magnetischen Feld in Fällen, in denen die Acylierung an der 1-N-Stellung erfolgt, größer ist als in Fällen, in denen die Acylierung an der 3-N-Stellung stattfindet, kann bestätigt werden, daß die Acylierung bei den Verbindungen der Formel (I) an der 1-N-Stellung und bei den Verbindungen der Formel (II) an der 3-N-Stellung stattfand.

Wie bereits erwähnt, sind die gemäß der Erfindung hergestellten Verbindungen wertvoll als krebshemmende oder tumorhemmende Mittel.

Die Erfindung wird nachstehend ausführlicher durch einige Beispiele veranschaulicht, die zur Zeit bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung beschreiben. In diesen Beispielen beziehen sich alle Mengenangaben in Teilen, Prozentsätzen und Verhältnissen auf das Gewicht, und alle Aufarbeitungen wurden bei Normaldruck durchgeführt, falls nicht anders angegeben.

Beispiel 1

2,6 g (0,02 Mol) 5-Fluor-uracil wurden in 10 ml absolutem Pyridin und 10 ml absolutem Dioxan suspendiert. Die Suspension wurde auf 80°C erhitzt und gerührt. Dann wurden 5,6 g (0,04 Mol) Benzoylchlorid zugetropft, worauf 1,5 Stunden bei 80°C gerührt wurde, um die Reaktion im Gemisch stattfinden zu lassen. Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und dann gerührt. Der hierbei ausgefällte Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann in Benzol im heißen Zustand (80°C) gelöst. Etwaige unlösliche Stoffe wurden abfiltriert. Das Filtrat wurde der Abkühlung überlassen, wobei Kristalle ausgefällt wurden. Die Kristalle wurden abfiltriert, wobei 1,5 g 3-N-Benzoyl-5-fluor-uracil erhalten wurden. Ausbeute 32%. (Das Filtrat wurde beiseite gestellt.)

Schmelzpunkt 170°C.

Elementaranalyse für $C_{11}H_7FN_2O_3$:

Berechnet (%): C 56.42 H 3.01 N 11.96

Gefunden (%): C 56.59 H 3.10 N 11.75

UV-Absorptionsspektrum:

λ_{\max} 254 m μ (Methanol)

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (NMR): (Pyridin-d₅)

88.04 (d, 1, $J_{5-6} = 6.0$ Hz, H₆),

68.12 (2, Benzolringproton) und

67.30 - 7.52 (3, Benzolringproton).

Das Infrarotspektrum (IR) dieses Produkts ist in Fig.1 dargestellt.

Das oben genannte Filtrat wurde unter vermindertem Druck (25 mm Hg) eingeeengt. Der Rückstand wurde dreimal mit je 10 ml heißem Hexan (50°C) gewaschen und in Äthanol ge-

609831/0978

löst. Der erhaltenen Lösung wurde Hexan zugesetzt, bis das Gemisch gerade trübe wurde, worauf das Gemisch der Abkühlung überlassen wurde. Hierbei wurden Kristalle ausgefällt, die abfiltriert wurden. Hierbei wurden 0,2 g 1,3-Di-N-benzoyl-5-fluor-uracil erhalten. Ausbeute 3%.

Schmelzpunkt 195°C.

Elementaranalyse für $C_{18}H_{11}FN_2O_3$:

Berechnet (%): C 63.90 H 3.28 N 8.28

Gefunden (%) : C 63.61 H 3.53 N 8.45

UV-Spektrum:

λ_{\max} 281 m μ , 242 m μ (Methanol)

NMR-Spektrum: (Pyridin- d_5)

δ 8.75 (d, 1, $J_{5-6} = 7.0$ Hz, H_6)

δ 8.10 - 8.40 (4, Benzolringproton) und

δ 7.30 - 7.60 (6, Benzolringproton).

Das IR-Spektrum des Produkts ist in Fig.2 dargestellt.

Beispiel 2

2,6 g (0,02 Mol) 5-Fluor-uracil wurden in 10 ml absolutem Pyridin suspendiert. Die Suspension wurde bei 70°C gerührt, wobei sich eine Lösung bildete. Dieser Lösung wurden 17 g (0,12 Mol) Benzoylchlorid zugetropft, worauf 1,5 Stunden unter Rühren auf 80°C erhitzt wurde. Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck (25 mm Hg) auf die Hälfte seines ursprünglichen Volumens eingeeengt, worauf 50 ml Äthylacetat zugesetzt wurden. Nach Entfernung der im Äthylacetat unlöslichen Stoffe wurde die Lösung zweimal mit Wasser gewaschen und über Glaubersalz getrocknet. Dann wurde das Äthylacetat unter vermindertem Druck (25 mm Hg) von der Lösung entfernt. Zum Rückstand wurde Äthanol gegeben. Das Gemisch wurde auf 80°C erhitzt, wobei eine Lösung gebildet wurde. Diese Lösung wurde der Abkühlung über-

609831/0978

lassen, wobei Kristalle ausgefällt wurden, die abfiltriert wurden. Hierbei wurden 3,4 g 1,3-Di-N-benzoyl-5-fluor-uracil erhalten. Ausbeute 51%.

Das nach der Isolierung dieses Produkts erhaltene Filtrat wurde unter vermindertem Druck (25 mm Hg) eingeeengt. Der Rückstand wurde isoliert und durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Verwendung von Äthylacetat als Elutionsmittel gereinigt. Durch Umkristallisation des Produkts aus Benzol wurden 1,1 g 3-N-Benzoyl-5-fluor-uracil erhalten. Ausbeute 24%.

Auf Basis des Schmelzpunkts, des IR-Spektrums und des NMR-Spektrums wurde bestätigt, daß das in der beschriebenen Weise hergestellte 3-N-Benzoyl-5-fluor-uracil und 1,3-Di-N-benzoyl-5-fluoruracil mit den gemäß Beispiel 1 hergestellten jeweiligen Proben übereinstimmen.

Beispiel 3

Auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise, jedoch unter Verwendung von 2,6 g (0,02 Mol) 5-Fluor-uracil, 10 ml absolutem Pyridin und 7,4 g (0,04 Mol) Benzoylbromid wurden 1,6 g 3-N-Benzoyl-5-fluor-uracil (Ausbeute 34%) und 270 mg 1,3-Di-N-benzoyl-5-fluor-uracil (Ausbeute 4%) erhalten.

Beispiel 4

Die Reaktion wurde auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise unter Verwendung von 2,6 g (0,02 Mol) 5-Fluor-uracil, 10 ml absolutem Pyridin, 10 ml absolutem Dioxan und 7,4 g (0,04 Mol) p-Nitrobenzoylchlorid durchgeführt, wobei 1,8 g 3-N-(p-Nitrobenzoyl)-5-fluor-uracil (Ausbeute 32%) und 0,25 g 1,3-Di-N-(p-nitrobenzoyl)-5-fluor-uracil (Ausbeute 3%) erhalten wurden.

Beispiel 5

2,6 g 5-Fluor-uracil wurden in 20 ml absolutem Pyridin suspendiert. Der Suspension wurden 20 g Stearinsäureanhydrid zugesetzt. Das Gemisch wurde eine Stunde unter Rühren bei 100°C gehalten. Nach beendeter Reaktion wurde das Pyridin unter vermindertem Druck (25 mm Hg) entfernt. Der feste Rückstand wurde in Benzol gelöst. Die Lösung wurde der Abkühlung überlassen. Die hierbei ausgefallten Kristalle wurden abfiltriert, mit heißem Hexan gewaschen und aus Benzol umkristallisiert, wobei 5,5 g 1-N-Stearoyl-5-fluor-uracil erhalten wurden. Ausbeute 69%.

Schmelzpunkt: 161°C

Elementaranalyse für $C_{22}H_{37}FN_2O_3$:

Berechnet (%): C 66.62 H 9.42 N 7.06

Gefunden (%): C 66.51 H 9.65 N 7.28

UV-Spektrum:

λ_{\max} 261 m μ (Dioxan)

NMR-Spektrum (Pyridin, -d₅):

68.47 (d, 1, $J_{5-6} = 8.0$ Hz, H₆),

63.30 (t, 2, -COCH₂-),

61.20 - 2.00 (30, CH₂ × 15) and

60.88 (t, 3, endständiges CH₃).

Das IR-Spektrum des Produkts ist in Fig.3 dargestellt.

Beispiel 6

2,6 g 5-Fluor-uracil wurden in 20 ml absolutem Dioxan und 10 ml absolutem Pyridin suspendiert. Die Suspension wurde mit 20 g Margarinsäureanhydrid versetzt und dann eine Stunde bei 80°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (25 mm Hg) entfernt. Der feste Rückstand wurde mit heißem Hexan (50°C) gewaschen. Die im heißen Hexan unlöslichen Stoffe

609831/0978

wurden aus Benzol umkristallisiert, wobei 5,0 g 1-N-Margaroyl-5-fluor-uracil erhalten wurden. Ausbeute 65%. Schmelzpunkt 102°C.

Elementaranalyse für $C_{21}H_{35}FN_2O_3$:

Berechnet (%): C 65.92 H 9.24 N 7.32

Gefunden (%) : C 65.71 H 9.45 N 7.47

UV-Spektrum:

λ_{\max} 262 m μ (Dioxan)

NMR-Spektrum (Pyridin- d_5):

δ 8.46 (d, 1, $J_{5-6} = 8.0$ Hz, H_6),

δ 3.28 (t, 2, $-\text{COCH}_2-$),

δ 1.20 - 2.00 (28, $\text{CH}_2 \times 14$) und

δ 0.86 (t, 3, endständiges CH_3)

Das IR-Spektrum des Produkts ist in Fig.4 dargestellt.

Beispiel 7

2,6 g 5-Fluor-uracil wurden in 20 ml absolutem Dioxan und 10 ml absolutem Pyridin suspendiert. Die Suspension wurde mit 15 g Palmitylchlorid versetzt und dann eine Stunde bei 80°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (25 mm Hg) entfernt. Der feste Rückstand wurde mit heißem Hexan (50°C) gewaschen. Die unlöslichen Stoffe im heißen Hexan wurden aus Benzol umkristallisiert, wobei 4,0 g 1-N-Palmitoyl-5-fluor-uracil erhalten wurden. Ausbeute 54%. Schmelzpunkt 98°C.

Elementaranalyse für $C_{20}H_{33}FN_2O_3$:

Berechnet (%): C 65.17 H 9.04 N 7.60

Gefunden (%) : C 65.42 H 9.17 N 7.53

UV-Spektrum:

λ_{\max} 261 m μ (Dioxan)

609831/0978

NMR-Spektrum (Pyridin -d₅):

δ 8.46 (d, 1, J₅₋₆ = 8.0 Hz, H₆),

δ 3.28 (t, 2, -COCH₂-),

δ 1.20 - 2.00 (26, CH₂ × 13) und

δ 0.84 (t, 3, endständiges CH₃).

Das IR-Spektrum des Produkts ist in Fig. 5 dargestellt.

Beispiel 8

2,3 g 3-N-Benzoyl-5-fluor-uracil wurden in 20 ml absolutem Dioxan und 5 ml absolutem Pyridin suspendiert. Die Suspension wurde mit 10 g Stearinsäureanhydrid versetzt und dann eine Stunde bei 80°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (25 mm Hg) entfernt. Der feste Rückstand wurde in Aceton gelöst. Nach Entfernung der unlöslichen Stoffe wurde die Lösung im Kühlschrank auf 0° bis -4°C gekühlt. Die ausgefällte Stearinsäure und das nicht umgesetzte Stearinsäureanhydrid wurden abfiltriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck (25 mm Hg) eingeeengt. Durch mehrmalige Umkristallisation des Rückstandes aus Hexan wurden 2 g 3-N-Benzoyl-1-N-stearoyl-5-fluor-uracil erhalten. Ausbeute 40%.

Schmelzpunkt: 85°C

Elementaranalyse für C₂₉H₃₁FN₂O₄:

Berechnet (%): C 69.56 H 8.27 N 5.60

Gefunden (%): C 69.74 H 8.51 N 5.48

UV-Spektrum:

λ_{max} 255 mμ (Diäthyläther)

NMR-Spektrum (Pyridin -d₅):

δ 8.75 (d, 1, J₅₋₆ = 7.0 Hz, H₆),

δ 8.25 (2, Benzolringproton),

δ 7.2 - 7.6 (3, Benzolringproton),

609831/0978

77.12 (t, 2, -COCH₂-),

61.20 - 2.00 (30, CH₂ × 15) und

60.84 (3, endständiges CH₃).

Das IR-Spektrum des Produkts ist in Fig.6 dargestellt.

Die krebshemmende Wirkung der Verbindungen gemäß der Erfindung gegen L1210, einen bei Mäusen auftretenden Krebs, wurde mit derjenigen von 1-N-Tetrahydrofuran-5-fluoruracil, eines im Handel erhältlichen krebshemmenden Mittels, verglichen. Als Ergebnis wurde gefunden, daß die Verbindungen gemäß der Erfindung in den krebshemmenden Wirkungen gegen L1210 dem 1-N-Tetrahydrofuran-5-fluoruracil überlegen sind, wie das folgende Beispiel zeigt, das biologische Versuche beschreibt.

Biologischer Versuch

1×10^5 Zellen von L1210 wurden intraperitoneal in Mäuse (CDF₁, 10 Mäuse pro Gruppe) transplantiert. 24 Stunden nach der Transplantation wurden die in der folgenden Tabelle genannten Testverbindungen (als Suspension von 10 bis 100 mg Testverbindung in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung, der 0,05 ml Tensid "Tween-80" (nichtionogene oberflächenaktive Verbindung, Hersteller Atlas Powder Co., USA) zugesetzt wurden) jeder Maus jeweils in einer einzigen Dosierung von 10 bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag während einer Dauer von 5 Tagen verabreicht. Als Kontrolle wurde ein Gemisch des Tensids mit physiologischer Kochsalzlösung, das keine Testverbindung enthielt, verabreicht.

Die krebshemmenden Wirkungen der Testverbindungen sind in der folgenden Tabelle als Prozentsatz der Überlebenszeit in Tagen bei den Testgruppen (T), bezogen auf die mittlere Überlebenszeit in Tagen bei einer Vergleichsgruppe (C) (T/C %) angegeben. Ein Wert für T/C % von weniger als 100% läßt somit erkennen, daß die Testverbindung

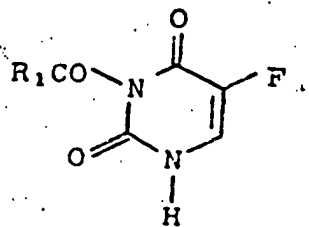
609831/0978

giftig war, während ein Wert von T/C von mehr als 100% zeigt, daß die Verbindung krebshemmende Wirkung zeigte.

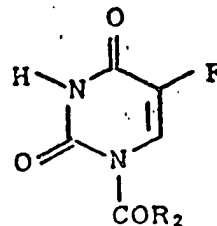
<u>Testverbindung</u>	<u>Dosis</u> mg/kg/Tag	<u>T/C</u> %
3-N-Benzoyl-5-fluor-uracil	100	100
	75	130
	50	180
	25	160
1-N-Stearoyl-5-fluor-uracil	100	110
	75	150
	50	200
	25	170
1-N-Margaroyl-5-fluor-uracil	100	100
	75	140
	50	190
	25	170
1-N-Palmitoyl-5-fluor-uracil	100	100
	75	130
	50	190
	25	150
3-N-Benzoyl-1-N-stearoyl-5-fluor-uracil	100	110
	75	100
	50	100
	25	100
1-N-Tetrahydrofuranyl-5-fluor-uracil	100	140
	75	100
	50	100
	25	100

P a t e n t a n s p r ü c h e

1) Verbindungen der Formel



und



worin R_1 ein Arylrest mit 6 bis 10 C-Atomen und R_2 ein Alkylrest oder Alkenylrest mit 9 bis 13 C-Atomen ist.

- 2) Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 ein Phenylrest, p-Methylphenylrest, p-Tolylrest, p-Methoxyphenylrest oder p-n-Butylphenylrest, vorzugsweise ein Phenylrest ist.
- 3) Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 ein Nonylrest, Decylrest, Undecylrest, Dodecylrest, Tridecylrest, Tetradecylrest, Pentadecylrest, Hexadecylrest, Heptadecylrest, Octadecylrest, Nonadecylrest, Eicosanylrest, Heneicosanylrest, Docosanylrest oder Triacosanylrest, vorzugsweise ein Pentadecylrest, Hexadecylrest oder Heptadecylrest ist.
- 4) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man
 - a) 5-Fluor-uracil mit einem aromatischen Carbonsäurehalogenid der Formel $R_1\text{COX}$ (III), worin R_1 die in den Ansprüchen 1 oder 2 angegebene Bedeutung hat und X ein Halogenatom ist, oder
 - b) 5-Fluor-uracil mit einem reaktionsfähigen funktionellen Derivat einer organischen Säure der Formel $R_2\text{COOH}$ (IV), worin R_2 die in den Ansprüchen 1

609931/3372

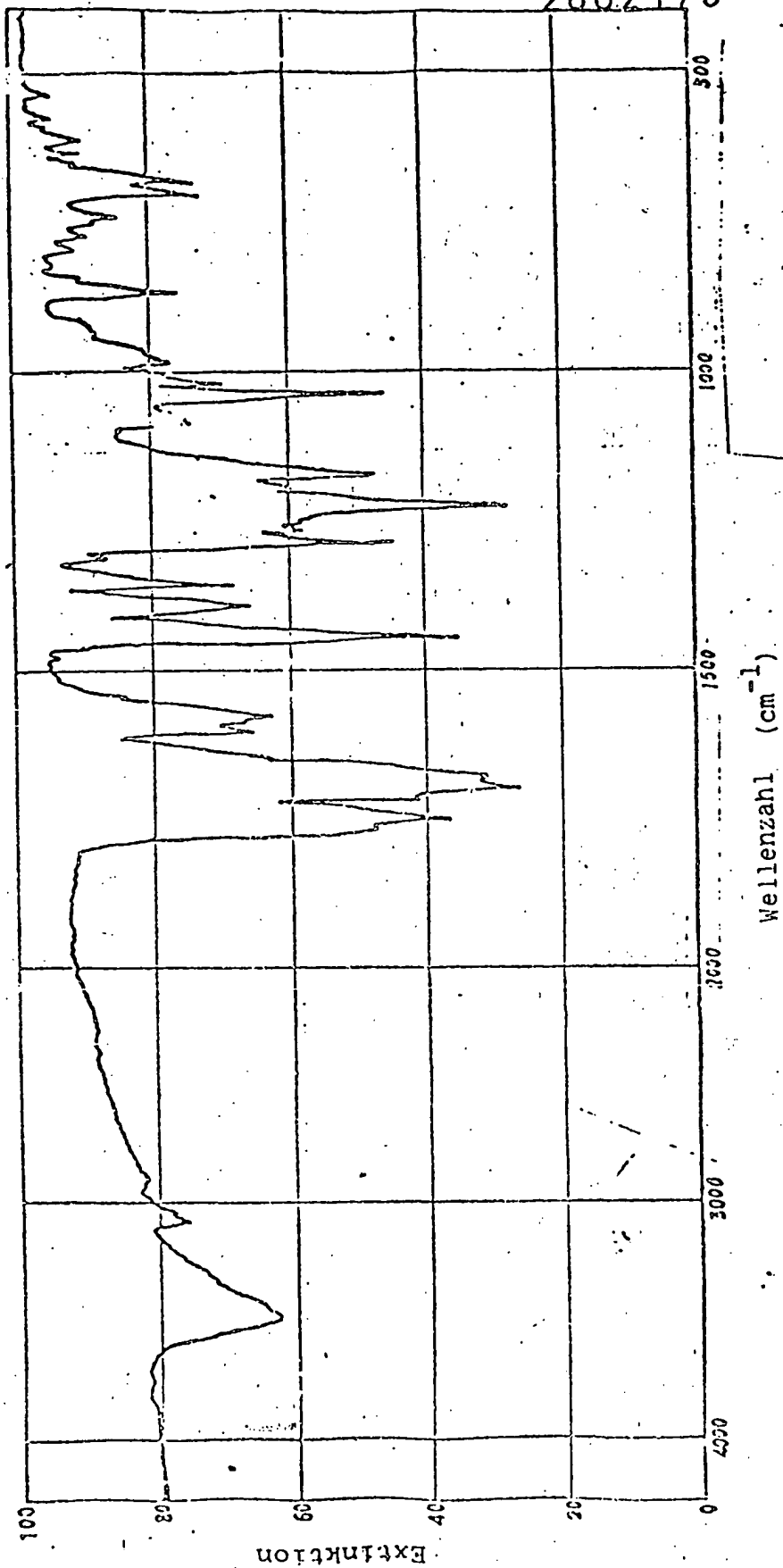
oder 3 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Carbonsäurehalogenide der Formel (III) in einer Menge von etwa 1 bis 2 Mol pro Mol 5-Fluor-uracil verwendet.
6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die funktionellen Derivate der organischen Säuren der Formel (IV) in einer Menge von etwa 1,5 bis 5 molaren Äquivalenten, bezogen auf 5-Fluor-uracil, verwendet.
7. Verfahren nach Anspruch 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei einem Druck von 1 bis 5 Atmosphären bei Temperaturen im Bereich zwischen etwa 50 und 150° C während etwa 0,5 bis 2 Stunden durchführt.
8. Verfahren nach Anspruch 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem Lösungsmittel arbeitet.
9. Krebs- oder tumorhemmende Arzneimittelzusammensetzungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen der Ansprüche 1 bis 8.

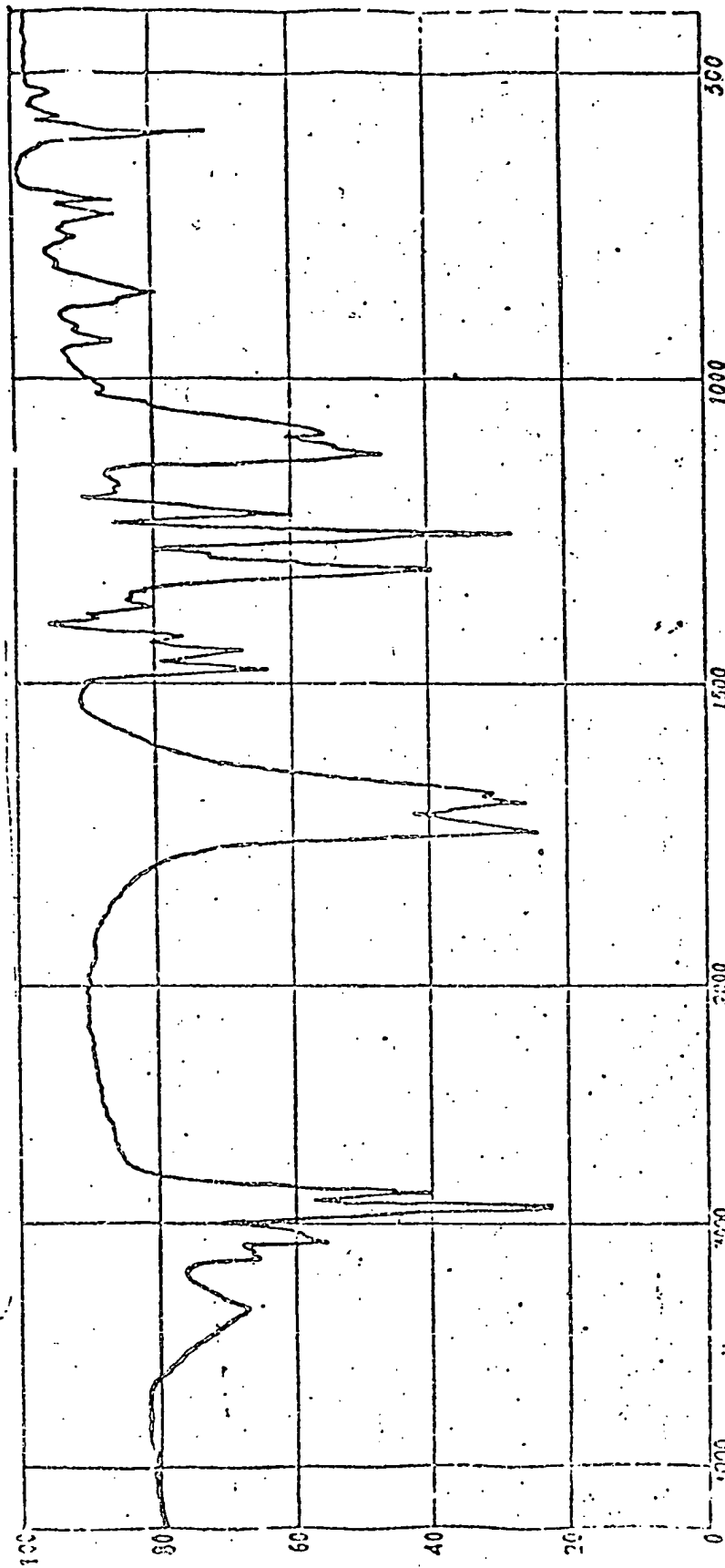
18

2602175



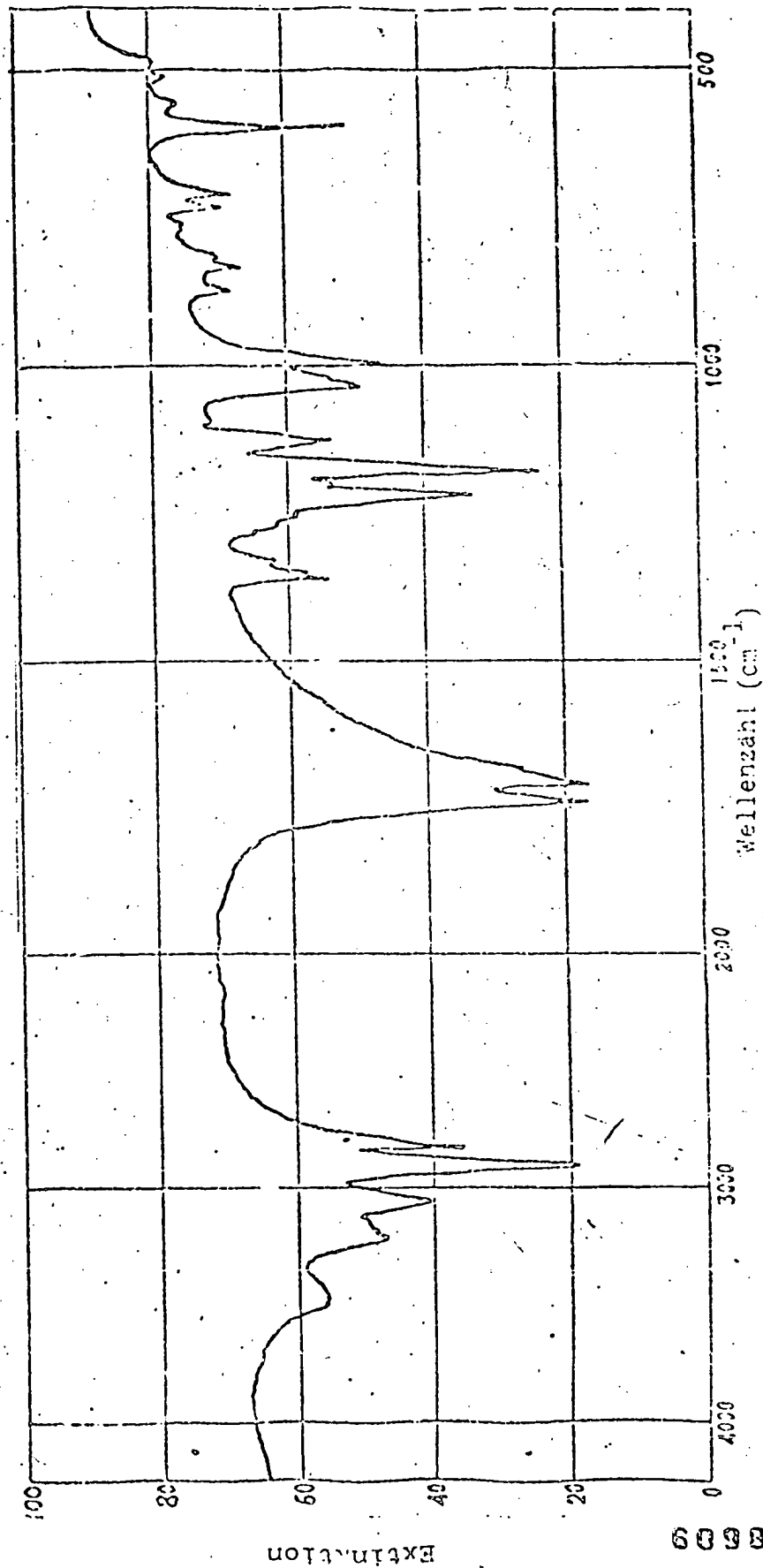
FIGUR 2

609831/0978

Wellenzahl (cm^{-1})

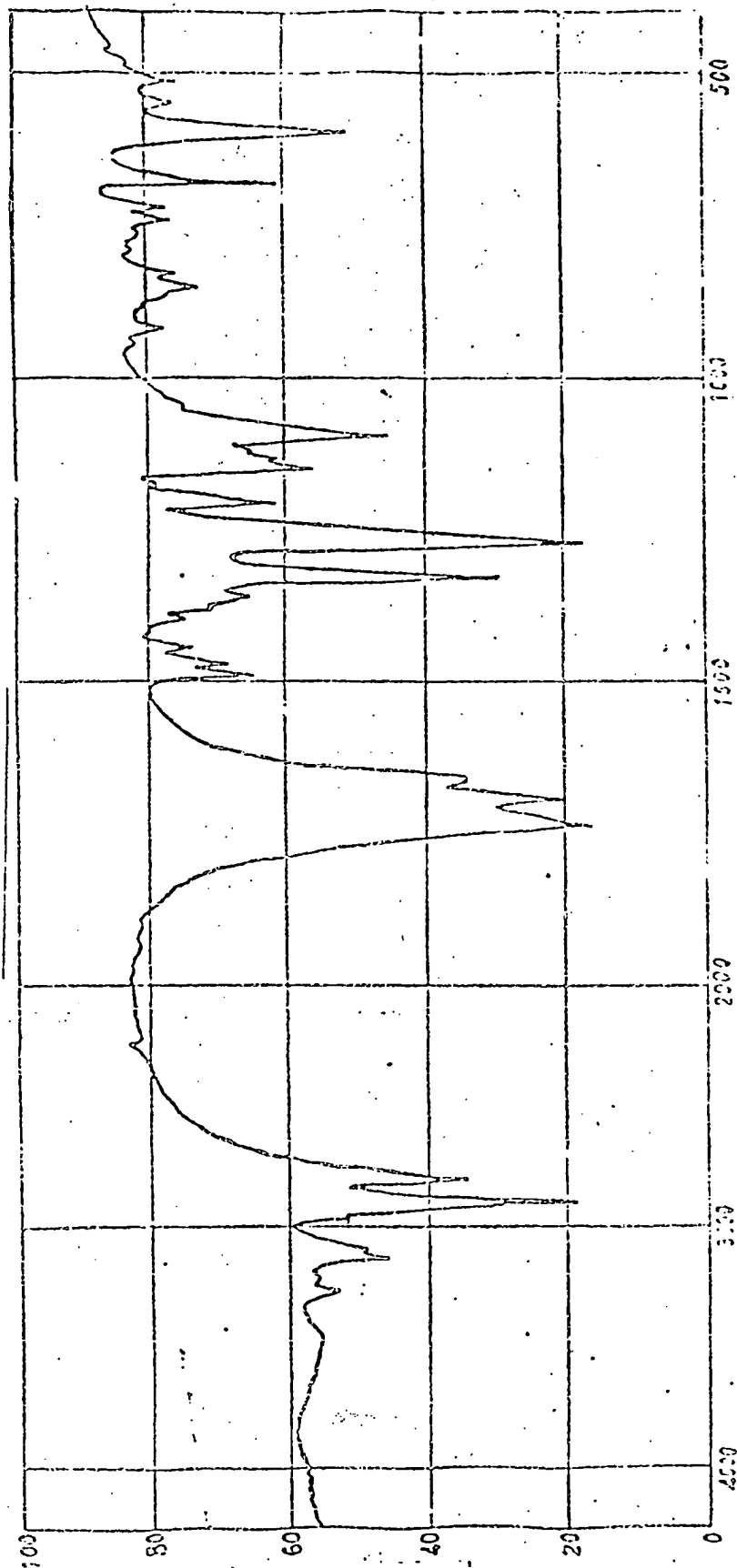
FIGUR 3

609831/0979
Extinction



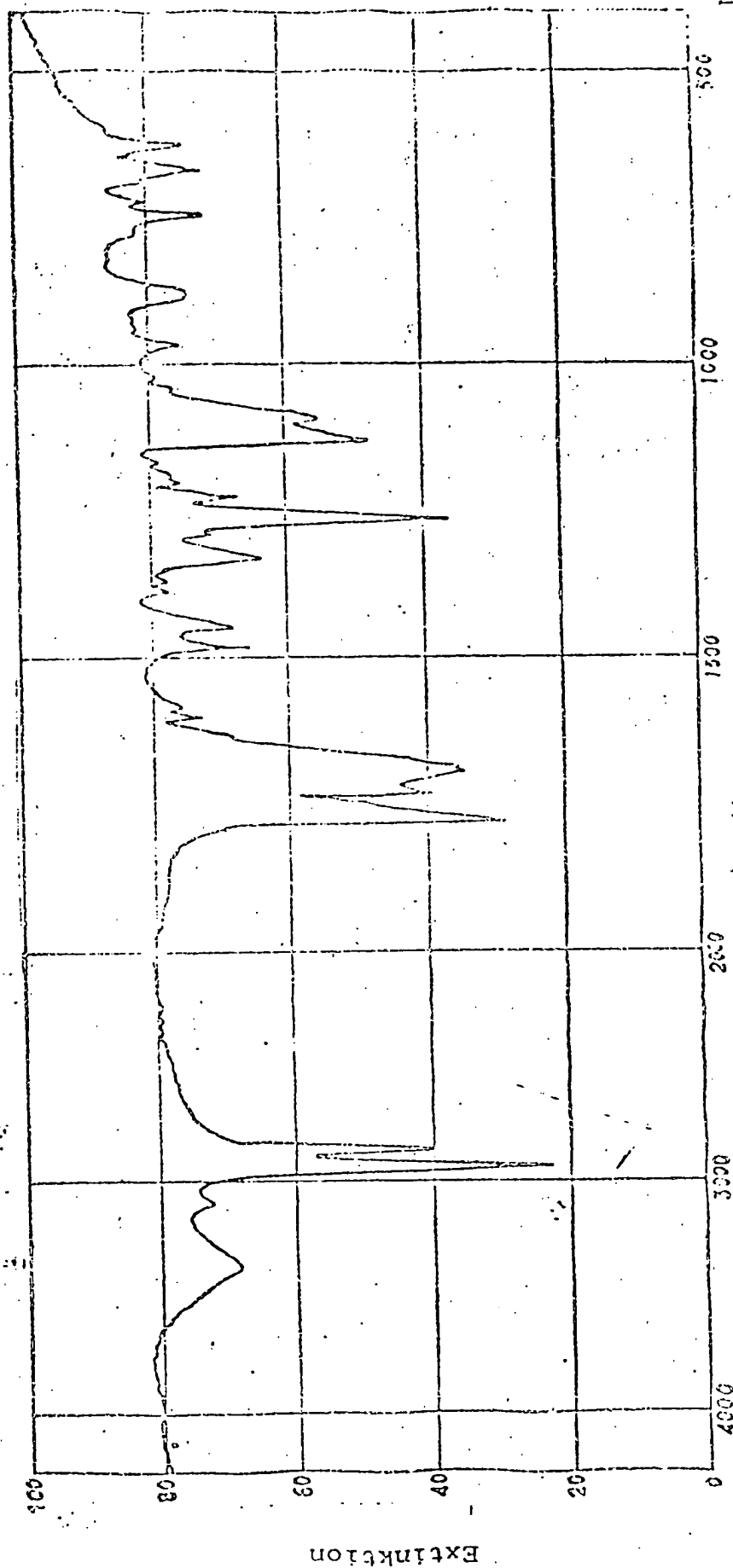
FIGUR 4

609831/0978

Wellenzahl (cm⁻¹)

P.6031/0975

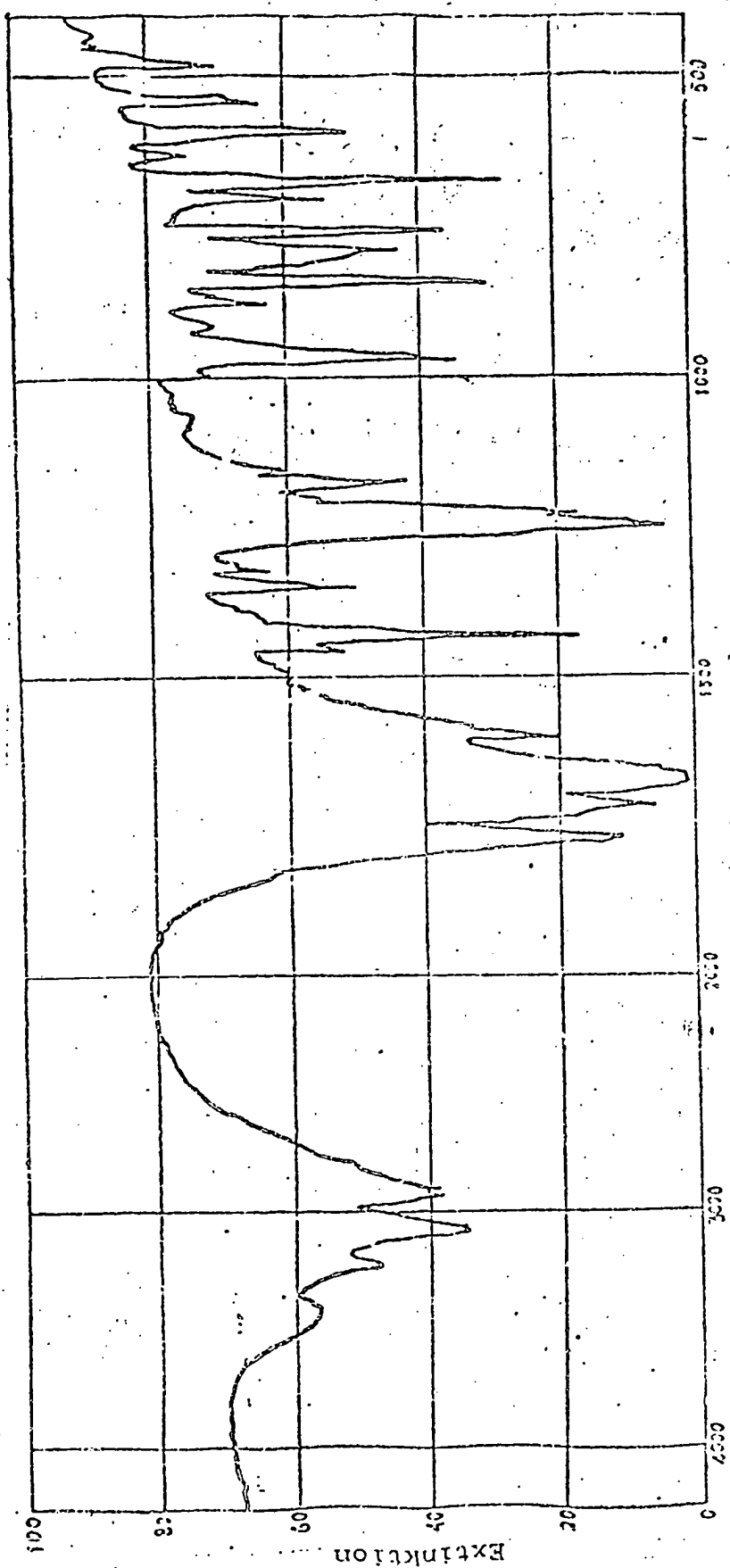
Extinction

Wellenzahl (cm⁻¹)

FIGUR 6

B160/13860S

Extinction



FIGUR 1

609831/0078

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**